

加味香砂六君子湯의 Indomethacin 유도 위점막손상에 미치는 抗酸化效果

김 경 선 · 신 흥 목

ABSTRACT

Antioxidant Effects of GaMiHyangSaYukGunJaTang against Gastric Mucosal Lesions induced by Indomethacin

Kim, Kyung-Sun, Shin, Heung-Mook*

* Dept. of Oriental Medicine, Dong Guk University

This study was carried out to investigate the protective effects of *GaMiHyangSaYukGunJaTang* on gastric mucosal lesions caused by indomethacin in rats.

The test group was injected with indomethacin after the oral administration of *GaMiHyangSaYukGunJaTang*, while the control group was injected only with indomethacin.

The lipid peroxidation level increased considerably in the control group, but superoxide dismutase(SOD), catalase and glutathione(GSH) levels remarkably decreased. The following effects induced by indomethacin were observed in the stomach of the control group; mucosa hemorrhagic infarct, mucosa cell necrosis, leukocyte appearance, mucosa hemorrhagic erosion and gastric pit disappearance.

In the test group, lipid peroxides level was significantly reduced compared with the control group. While SOD, catalase and GSH levels considerably increased. The following effects were also observed in the stomach of the test group; mucosa hemorrhagic infarct, mucosa cell necrosis, leukocyte appearance and mucosa hemorrhagic erosion occurred far less and gastric pit disappearance was not observed at all.

This results suggest that *GaMiHyangSaYukGunJaTang* is effective in the remedy of gastric

* 동국대학교 한의과대학 생리학교실

mucosal lesions as *GaMiHyangSaYukGunJaTang* suppresses the production of the lipid peroxides and free radicals induced by indomethacin and activates SOD, catalase and GSH.

Key words : *GaMiHyangSaYukGunJaTang*, gastric mucosal lesion, indomethacin, superoxide dismutase, catalase, lipid peroxides.

1. 서론

東醫學에서脾胃는 서로表裏關係에 있으며生理的으로升降相因,燥濕相濟의統一體를 구성하면서 飮食物을 받아들여消化하고津液을吸收하는受納運化의소화기능을 발휘한다.脾胃의기능실조는脾失健運,脾不統血,脾氣下陷,胃失下降,胃氣虛,胃寒,胃脘食滯의病態로 나타나며,이는食慾不振,食後腹脹,大便溏泄,胃脘痛,惡心,嘔吐,吞酸,噯氣등의消化器系統의症狀을 야기한다^{1,14,15,18)}

이러한 증상은 급만성위염, 위십이지장궤양, 위장자율신경실조증 등에서 볼 수 있는데, 특히 속쓰림, 신트림, 상복부동통, 소화불량을 증상으로 하는 위궤양은 東醫學의 胃脘痛, 吞酸, 噯氣, 嘈雜, 惡心의 증상에 상당하는 질환으로 『靈樞·經脈篇』의 “脾, 足太陰之脈, ...入腹屬脾絡胃, ...是動即病舌本強, 食即嘔, 胃脘痛, 腹脹善噯, 得后與氣即快然如衰”의 기술에서 病機와 유사한 증상의 기재를 찾을 수 있으며 그 병변은脾胃의 기능장애와 밀접한 관련이 있음을 알 수 있다.

위궤양은 위내벽의 점막하 조직이상을 초래하는 조직의 결손을 의미하는데, 위점막을 보호하는 방어인자와 궤양을 일으키게 하는 공격인자 사이의 균형이 깨질 때 발생한다. 따라서 위궤양의 치료와 재발방지의 원칙은 위산이나 펩신(pepsin) 등 공격인자를 억제시키거나 방어인자를 증강시키는데 목표를 두고 있으며, 한의학적 치료는 化痰, 溫胃, 養血, 補氣健脾, 行濕을 위주로 하고 있다^{10,12,14,18)}

香砂六君子湯은 『萬病回春』¹³⁾에 처음으로 수록

되어 脾虛의 不思飮食과 食後倒飽의 치료를 목표로 설정된 이후, 『東醫寶鑑』²⁾과 『方藥合編』³⁾에 인용되어 임상에서 폭넓게 활용되고 있으며 『景岳全書』¹⁷⁾에서는 處方의 내용에 차이가 있으나 補氣健脾 理氣化痰을 목표로 脾胃虛寒의 食少作嘔, 中氣虛滯, 惡心, 脹滿에 활용하고 있다.

본실험에 사용된 加味香砂君子湯은 『景岳全書』에 기재된 香砂六君子湯의 처방구성을 토대로 山查, 神曲, 麥芽를 加味하여 消食健脾의 작용을 강화하고, 收斂固澁한 藥性으로 生肌斂瘡하고 久瀉久痢, 胃酸過多에 활용하는 龍骨, 牡蠣 및 順氣解鬱의 효능이 있는 香附子를 加味한 처방으로 臨床에서 慢性胃炎과 潰瘍病에 응용하고 있다.

胃潰瘍에 관한 실험적 연구로는 胃液分泌量, 胃酸 및 潰瘍面積을 중심으로 韓藥材의 항궤양효과^{5,11)}와 化痰, 溫胃, 養血療法の 항궤양작용에 관한 比較研究¹⁰⁾가 보고된 바 있고, 金⁶⁾은 胃液分泌, 胃酸, pepsin활성 및 腸管輸送能에 미치는 香砂六君子湯 영향을 관찰하여 항궤양 효과를 報告한 바 있다.

한편 脾胃虛弱은 소화계통 질병의 근본 원인으로 궤양병의 발생과 발전과정에 일관되어 있고, 지질과산화의 증가와 抗酸化작용의 감소가 脾陽虛證의 중요한 병리기초가 된다는 연구¹⁶⁾에 기초하면 활성산소(oxygen free radicals)의 酸化的 손상과 관련한 위궤양 치료의 한의학적 研究는 의의가 있을 것으로 보인다.

이에 著者는 胃炎 및 胃潰瘍 치료에 대한 한의학적 연구의 일환으로 Indomethacin유도 위점막 손상에 미치는 加味香砂六君子湯의 효능을 過酸化脂質(LPO)의 含量, superoxide dismutase(SOD),

catalase의 活性, glutathione (GSH)의 含量 및 胃組織의 變化를 中心으로 觀察하여 有意性있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

tetrabutylammonium salt (Fluka) 및 Folin Phenol reagent, ethanol, pyridine, n-butanol과 기타 시약은 특급 및 일급품 이상의 제품을 사용하였다.

II. 재료 및 방법

1. 實驗材料

(1) 약재 및 시약

본 실험에 사용한 加味香砂六君子湯의 구성과 1 첩의 분량은 다음과 같다.

人 蔘 (<i>Ginseng radix</i>)	4g
白 朮 (<i>Atractylodis macrocephalae rhizoma</i>)	4g
白茯苓 (<i>Hoelen</i>)	4g
半 夏 (<i>Pinelliae rhizoma</i>)	4g
陳 皮 (<i>Aurantii nobilis pericarpium</i>)	4g
砂 仁 (<i>Amorri semen</i>)	2g
藿 香 (<i>Agastachis herba</i>)	2g
甘 草 (<i>Glycyrrhizae radix</i>)	2g
山查肉 (<i>Crataegi fructus</i>)	4g
神 麩 (<i>Massa medicata fermentata</i>)	4g
麥 芽 (<i>Hodei fructus germinatus</i>)	4g
龍 骨 (<i>Mastodi fossilis ossis</i>)	4g
牡 蠣 (<i>Ostread tseta</i>)	4g
香附子 (<i>Cyperi rhizoma</i>)	3g
합 계	49g

본 실험에 사용한 시약은 Bovine serum albumin, 5,5'-dithio-bis-(2 - nitrobenzoic acid) ; (DTNB), ethylenediamine tetraacetic acid; (EDTA), galactosamine, hematoxylin, sodium dodecyl sulfate (SDS), thiobarbituric acid (TBA), sulfosalicylic acid, potassium phosphate, Tris (이상 Sigma), Hydrogen peroxide (Merck), Malondialdehyde

(2) 실험동물

체중 300g 내외의 Sprague-Dawley계 수컷 흰 쥐를 고형사료와 물을 충분히 공급하면서 10일 이상 실험실 환경에 적응시켰으며, 실험전 물을 자유롭게 공급하면서 24시간 절식 후 사용하였다.

2. 實驗方法

(1) 추출액 제조

加味香砂六君子湯 98 g을 round flask에 증류수 1000 ml와 함께 넣은 뒤 heating mantle에서 냉각기를 부착하고 2 시간 동안 가열 추출한 다음, 여과한 餘液을 rotary evaporator로 100 ml이 되게 감압 농축하여 점액으로 사용하였다.

(2) 실험동물의 처치

흰쥐 6마리씩을 1군으로하여 정상군과 대조군 및 실험군으로 나누었다.

대조군은 indomethacin(25mg/kg)을 피하주사하였다.

실험군은 加味香砂六君子湯 추출액 (3.3ml/kg/day)을 각각 1, 2, 3일간 1일 1회 경구투여한 세 군으로 나누어 추출액의 최종 투여 1시간 후에 indomethacin을 피하 주사하였다.

각 실험동물은 indomethacin 처치 4시간 후에 ether로 마취하여 胃臟을 적출하였다.

(3) 효소원의 조제

적출한 胃腸은 胃점막이 손상되지 않도록 주의하여 혈액과 胃잔류물이 충분히 제거될때까지 생리식염수에 잘 씻어내고 whatman여과지로 식염수를 제거한 후 -70 °C에 동결보존하여 사용하였다.

효소활성도 측정을 위해 전체 胃조직의 4배 용

량(v/w)의 50 mM potassium phosphate buffer (pH 7.5)를 가한 다음 homogenizer (Janke & Kunkel사의 Ultra-Turrax 25)로 4분간 균질화하였고, 이를 1,000×g에서 10분간 원심분리하여 상층액을 취한 후 다시 100,000×g에서 1시간동안 원심분리하여 상층액인 시토플(cytosol) 분획을 효소원으로 사용하였으며, 위의 모든 과정은 4 °C이하에서 수행하였다.

(4) Lipid peroxide 함량측정

LPO 함량 측정은 Ohkawa³¹⁾ 등의 방법에 따랐다. 위조직 마쇄균질액을 1,000×g에서 원심분리한 후 상층액을 취해 8.1 % sodium dodecyl sulfate, 20 % acetate buffer (pH 3.5) 및 0.8 % thiobarbituric acid(TBA) 용액을 가해 95 °C에서 1 시간 동안 반응시키고 실온으로 냉각한 다음 생성된 홍색의 TBA reactive substance를 n-Butanol : Pyridine (15:1) 혼액으로 이행시켜 파장 532 nm에서 흡광도의 변화를 측정하여 정량하였다. 생성된 시료의 MDA농도는 free MDA로 표준선을 구하여 계산하였으며 MDA함량은 조직 1g당 nmoles로 나타내었다.

(5) Superoxide dismutase 활성측정

SOD활성도는 McCord와 Fridovich³⁰⁾의 방법에 의해 측정하였다. 반응액의 0.6 mM EDTA를 함유한 300 mM 인산염 완충액(pH7.8) 0.5 ml, 0.3 mM cytochrome c 0.5 ml, 0.3 mM xanthine 0.5 ml, 10 mM KCN을 함유한 증류수 1 ml을 넣고 잘 혼합한 뒤 효소원을 넣고 마지막으로 xanthine oxidase를 첨가하여 반응을 개시하였다. SOD 1 unit의 양은 반응액 3 ml, 25 °C, pH 7.8의 조건 하에서 cytochrome c 양을 50 %억제하는 양으로 측정하였다.

(6) Catalase 활성측정

Catalase의 활성도는 Aebi²⁵⁾의 방법에 따라 다음과 측정하였다. 50 mM 인산염 완충액(pH 7.0)

2.0 ml에 효소원 미토콘드리아 분획 일정량, 기질로서 10mM H₂O₂용액 1 ml을 가하여 파장 240 nm에서 흡광도의 변화를 2 분간 측정했다. 대조 실험으로는 기질인 10 mM H₂O₂ 용액 대신에 50 mM 인산염 완충액(pH 7.0) 1 ml을 가해 다른 조건은 위와 동일하게 하여 흡광도의 변화를 측정했다. 효소의 활성도는 1분 동안에 1 μM의 H₂O₂를 분해시키는 효소의 양을 1 unit로 하였다.

(7) Glutathione 함량측정

위조직내 GSH 함량측정은 Ellman등²⁷⁾방법에 따라 측정하였다. 위조직 균질액을 1,000×g에서 원심분리한 뒤 상층액 0.2 ml에 0.5 ml의 4 % sulfosalicylic acid를 가하여 혼합한 후 3000 rpm에서 10 분동안 원심분리한 후 상층액 0.3 ml씩을 취하여 2.7 ml의 1 mM DTNB용액과 혼합한 후 실온에서 20 분간 방치한 후 412 nm에서 흡광도를 측정하였다.

(8) 조직학적 표본 제작

조직제작은 적출된 위조직을 10 % 중성포르말린 용액에 실온에서 24 시간 동안 고정하여 통상적인 방법으로 paraffin에 포매한 다음 5 μm 두께로 연속절편을 만들었다. 연속절편은 hematoxylin과 eosin으로 염색한 후 표본을 제작하여 광학현미경으로 관찰하였다.

(9) 단백질 정량

단백질 정량은 Lowry등²⁹⁾의 방법에 준해 bovine serum albumin을 표준단백으로하여 측정하였다.

(10) 통계처리

실험결과는 평균과 표준편차로 표현하고, 유의성 검증은 Sigma Plot를 이용하여 unpaired t-test를 실시하였다.

III. 실험성적

1. 지질과산화 흡량 變化

위조직중 지질과산화 함량의 변화는 정상군이 10.77 ± 0.86 nmoles/g of tissue이었으며, indomethacin을 투여한 대조군은 18.90 ± 2.88 nmoles/g of tissue로 정상군에 비하여 유의성있게 증가하였다.

加味香砂六君子湯을 전 처치한 후 indomethacin을 투여한 실험군 1, 2, 3에서는 각각 15.95 ± 1.44 , 15.29 ± 1.64 , 10.54 ± 0.80 nmoles/g of tissue로 실험군 모두 대조군에 비하여 유의성있게 감소되었다(Table I, Figure 1).

Table 1. Effect of pretreatment of *GaMiH-yangSaYukGunJaTang* extract on LPO in gastric lesions induced by indomethacin in rats.

Group	LPO (MDA nmoles/g of tissue)
Normal	10.77 ± 0.86
Control	18.90 ± 2.88 ###
Test 1	15.95 ± 1.44 *
Test 2	15.29 ± 1.64 *
Test 3	10.54 ± 0.80 ***

Normal, non-treated group; Control, subcutaneous injection of indomethacin(25mg/kg); Test, subcutaneous injection of indomethacin(25mg/kg) 1hr after oral administration of *GaMiHyangSaYukGunJaTang* extract 3.3ml/kg/day(Test 1, administration of *GaMiHyangSaYukGunJaTang* extract for 1 day; Test 2, administration of *GaMiHyangSaYukGunJaTang* extract for 2 days; Test 3, administration of *GaMiHyangSaYukGunJaTang* extract for 3 days). The animals were killed

4hr after indomethacin treatment. Values are mean \pm SD(n=6). ### P<0.001, as compared with normal group; * P<0.05, *** P<0.001, as compared with control group.

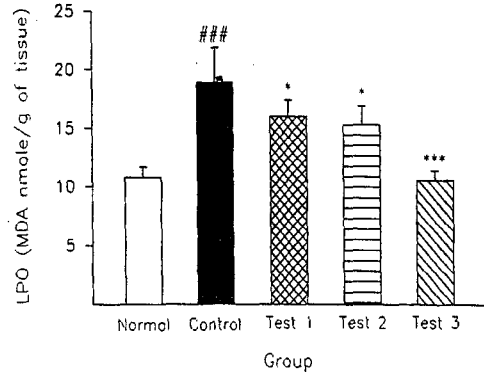


Fig. 1. Representative figures showing the effect of pretreatment of *GaMiHyangSaYukGunJaTang* extract on LPO in gastric lesions induced by indomethacin in rats.

2. SOD 活性 變化

위조직중 SOD 활성의 변화는 정상군이 12.53 ± 1.24 unit/mg of protein이었으며, indomethacin을 투여한 대조군은 10.48 ± 1.52 unit/mg of protein으로 정상군에 비하여 유의성있게 감소하였다.

加味香砂六君子湯을 전 처치한 후 indomethacin을 투여한 실험군 1, 2, 3에서는 각각 10.83 ± 2.15 , 11.13 ± 3.22 , 14.47 ± 0.99 unit/mg of protein으로 실험군 3에서 대조군에 비하여 유의성있게 증가하였다(Table II, Figure 2).

Table II. Effect of pretreatment of *GaMiHyangSaYukGunJaTang* extract on SOD activity in gastric lesions induced by indomethacin in rats.

Group	SOD (units/mg of protein)
Normal	12.53 ± 1.24
Control	10.48 ± 1.52 #
Test 1	10.83 ± 2.15
Test 2	11.13 ± 3.22
Test 3	14.47 ± 0.99 ***

Normal, non-treated group; Control, subcutaneous injection of indomethacin(25mg/kg); Test, subcutaneous injection of indomethacin(25mg/kg) 1hr after oral administration of *GaMiHyangSaYukGunJaTang* extract 3.3ml/kg/day(Test 1, administration of *GaMiHyangSaYukGunJaTang* extract for 1 day; Test 2, administration of *GaMiHyangSaYuk-GunJaTang* extract for 2 days ; Test 3, administration of *GaMiHyangSaYukGunJaTang* extract for 3 days). The animals were killed 4hr after indomethacin injection. Values are mean ± SD(n=6). ### P<0.001, as compared with normal group; * P<0.05, *** P<0.001, as compared with control group.

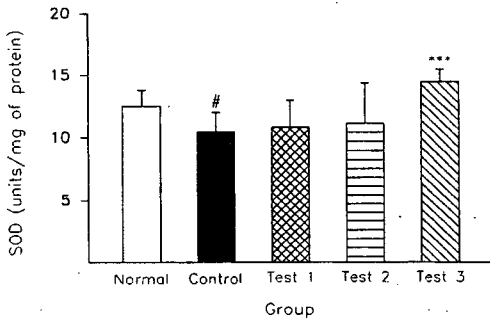


Fig. 2. Representative figures showings the effect of pretreatment of *GaMiHyangSaYuk-GunJaTang* extract on SOD activity in gastric lesions induced by indomethacin in rats.

3. Catalase 活性 變化

胃部組織중 catalase 活性的 변화는 정상군이 9.92±2.01 unit/mg of protein이었으며, indomethacin 을 투여한 대조군은 9.94±1.67 unit/mg of protein 으로 정상군에 비하여 유의한 차이는 보이지 않았다.

加味香砂六君子湯을 전 처치한 후 indomethacin 을 투여한 실험군 1, 2, 3에서는 각각 15.18±4.29, 13.87±1.91, 12.63±1.96 unit/mg of protein 으로 실험군 모두 대조군에 비하여 유의성있게 증가하였다(Table III, Figure 3).

Table III. Effect of pretreatment of *GaMiHyang-SaYukGunJaTang* extract on catalase activity in gastric lesions induced by indomethacin in rats.

Group	Catalase (units/mg of protein)
Normal	9.92 ± 2.01
Control	9.94 ± 1.67
Test 1	15.18 ± 4.29 *
Test 2	13.87 ± 1.91 **
Test 3	12.63 ± 1.96 *

Normal, non-treated group; Control, subcutaneous injection of indomethacin(25mg/kg);Test, subcutaneous injection of indomethacin(25mg/kg) 1hr after oral administration of *GaMiHyangSaYukGunJaTang* extract 3.3ml/kg/day(Test 1, administration of *GaMiHyangSaYukGunJaTang* extract for 1 day; Test 2, administration of *GaMiHyangSaYuk-GunJaTang* extract for 2 days ; Test 3, administration of *GaMiHyangSaYukGunJaTang* extract for 3 days). The animals were killed 4hr after indomethacin injection. Values are mean ± SD(n=6). ### P<0.001, as compared with normal group; * P<0.05, *** P<0.001, as compared with control group.

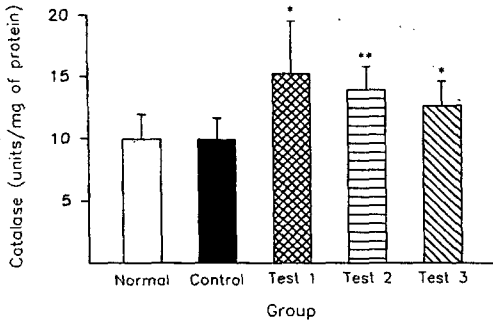


Fig. 3. Representative figures showing the effect of pretreatment of *GaMiHyangSaYuk-GunJaTang* extract on catalase activity in gastric lesions induced by indomethacin in rats.

4. GSH 含量 變化

胃조직중 GSH 함량의 변화는 정상군이 2.30 ± 0.59 nmoles/g of tissue이었으며, indomethacin을 투여한 대조군은 1.59 ± 0.14 nmoles/g of tissue로 정상군에 비하여 유의성있게 감소하였다.

加味香砂六君子湯을 전 처치한 후 indomethacin을 투여한 실험군 1, 2, 3에서는 각각 2.16 ± 0.23 , 2.17 ± 0.16 , 2.13 ± 0.26 nmoles/g of tissue로 실험군 모두 대조군에 비하여 유의성있게 증가하였다 (Table IV, Figure 4).

Table IV. Effect of pretreatment of *GaMiHyang-SaYukGunJaTang* extract on GSH contents in gastric lesions induced by indomethacin in rats.

Group	GSH (nmoles/g of tissue)
Normal	2.30 ± 0.59
Control	1.59 ± 0.14 #
Test 1	2.16 ± 0.23 ***
Test 2	2.17 ± 0.16 ***
Test 3	2.13 ± 0.26 **

Normal, non-treated group; Control, subcutaneous injection of indomethacin(25mg/kg); Test, subcutaneous injection of indomethacin(25mg/kg) 1hr after oral administration of *GaMiHyangSaYukGunJaTang* extract 3.3ml/kg/day (Test 1, administration of *GaMiHyangSaYukGunJaTang* extract for 1 day; Test 2, administration of *GaMiHyangSaYuk-GunJaTang* extract for 2 days ; Test 3, administration of *GaMiHyangSaYukGunJaTang* extract for 3 days). The animals were killed 4hr after indomethacin injection. Values are mean \pm SD(n=6). ### P<0.001, as compared with normal group; * P<0.05, *** P<0.001, as compared with control group.

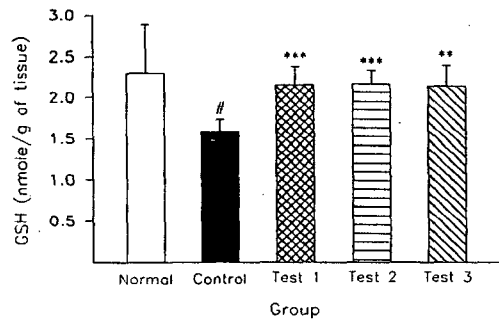


Fig. 4. Representative figures showing the effect of pretreatment of *GaMiHyangSaYuk-GunJaTang* extract on GSH contents in gastric lesions induced by indomethacin in rats.

5. 胃組織 所見

대조군의 위에서 hemorrhagic infarct 부위의 파대한 출현을 육안적으로 확인할 수 있었다. 이러한 hemorrhagic infarction 부위의 현미경적 구조변화는 위점막(mucosa)에서 괴사된 점막원주상피의 집락(aggregation)과 위오목(gastric pit)이 소실이 나타났다(Figure 7). 또 집락에서는 많

은 백혈구(leukocytes)의 출현이 확인되었다 (Figure 8). 그리고 일부지역에서는 손상된 점막 부위가 소실되는 hemorrhagic erosion을 관찰할 수 있었다(Figure 9).

실험군에서는 대부분의 지역에서 정상적인 위 점막의 형태를 유지하였으며(Figure 10, 12), 일부 지역에서 hemorrhagic infarct가 관찰되었지만 그 수는 대조군에 비해 훨씬 적었다. 또한 hemorrhagic infarct에서의 괴사된 점막원주상피의 집락도 작게 관찰되었다(Figure 11). 아울러 대조군의 일부지역에서 출현된 hemorrhagic erosion은 관찰되지 않았다.

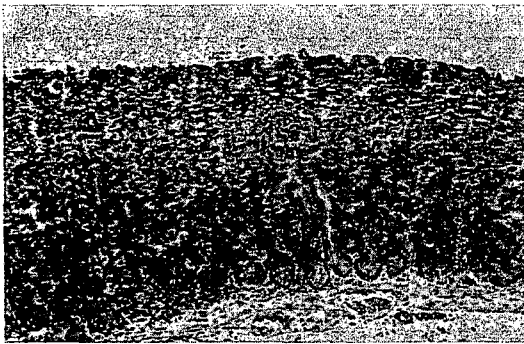
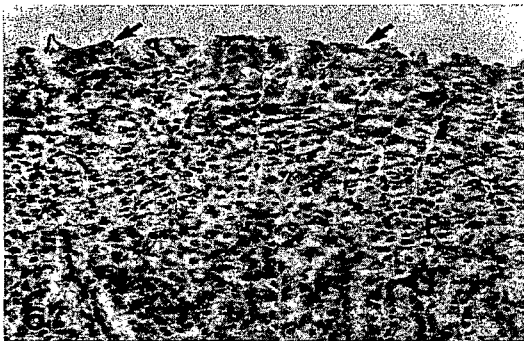


Fig. 5. Normal structure of muscoa in stomach.
M : surface mocous cell layer, P : parietal cell layer, C : chief cell layer.



×100. H & E.

Fig. 6. The magnification of surface in mucosa.
arrow : surface mucose cell. ×200. H & E.

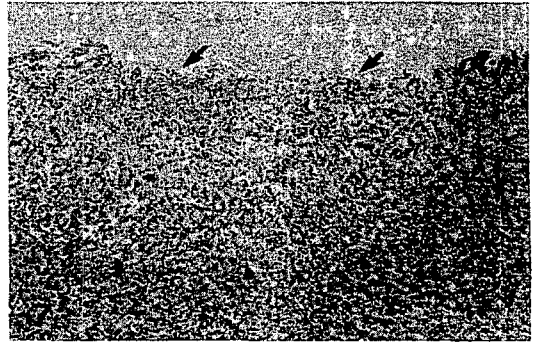


Fig. 7. The hemorrhagic infarct of mucosa in stomach treated indomet-hacin. The surface mucous cell(arrow) were necrosis and gatric pit were disappeared in herrorrhagic infarct. × 100. H & E.

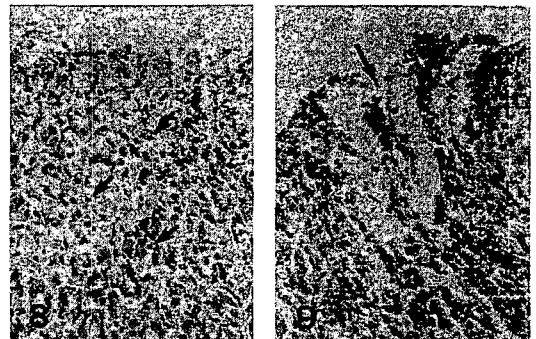


Fig. 8. The magnification of figure 7. The leukocyte (arrow) were aggregated into the necrosis area of mucose cell. ×200. H & E.

Fig. 9. The hemorrhagic erosion of mucosa in stomach treated indomet-hacin. The indomethacin treatment excavated into mucosa. arrow : area of hemorrhagic erosion ×200. H & E.

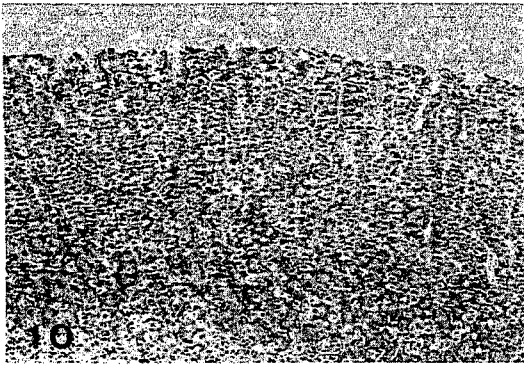


Fig. 10. The mucosa in rat treated with *GaMi-HyangSaYukGunJaTang* extract for 3days. This mucosa is normal morphology. $\times 100$. H & E.

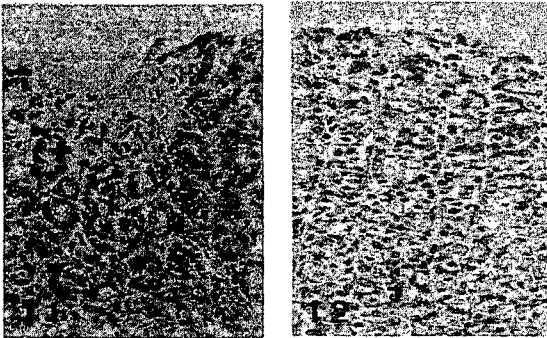


Fig. 11. The small hemorrhagic infarct of mucosa treated with *GaMi-HyangSaYukGunJaTang* extract for 3days. $\times 200$. H & E.

Fig. 12. The magnification of figure 10. The surface mucose cell and gastric pit were appeared. $\times 200$. H & E

IV. 고 찰

脾와 胃는 서로 表裏關係에 있으며 飲食의 代

謝過程에 있어서 受納과 運化, 升降相因, 燥濕相濟의 統一體를 구성하면서 飲食物을 消化吸收하고 氣血과 津液을 化生하여 津液을 營養하는 근원이 된다. 이에 脾胃를 後天之本이라 하며 『素問·靈蘭秘典論』에서 “脾胃者 倉廩之官 五味出焉”이라 하였다.

따라서 脾胃의 機能失調는 脾失健運, 脾不統血, 脾氣下陷, 胃失降濁, 胃氣虛, 胃寒, 胃脘食滯의 病態를 발생시키고, 임상적으로 食慾不振, 食後腹脹, 大便溏泄, 胃脘痛, 惡心, 嘔吐, 吞酸, 噯氣, 四肢倦怠, 消瘦, 面色痿黃, 舌淡 등의 소화기계통의 증상을 나타낸다. 이러한 증후군 중 胃脘痛을 수반하는 吞酸, 噯氣, 嘈雜, 惡心, 食後腹脹의 증상은 서양의학의 消化不良, 심와부동통, 가슴앓이, 트림 식욕부진, 오심, 구토, 설사, 변비 등을 증상으로하는 위궤양과 유사성이 있는데, 『靈樞·經脈篇』의 “脾足太陰之脈 ...入腹屬脾絡胃 ...是動即病舌本強 食即嘔 胃脘痛 腹脹善噯 得后與氣即快然如衰”와 『靈樞·邪氣臟腑病形篇』의 “胃病者 腹脹 胃脘當心而痛 上支肢兩脇 膈咽不通 飲食不下”의 기술에서 유사한 증상의 기재를 찾을 수 있으며, 그 발병은 脾經 是動病에 근거하여 脾胃와 有關함을 알 수 있다. 다시말하면 위궤양의 한의학적 원인은 脾胃의 機能失調와 연계하여 생각할 수 있다.

위궤양은 위내벽의 점막하 조직이상을 초래하는 조직의 결손을 의미하며 위점막을 보호하는 방어인자와 궤양을 일으키게 하는 공격인자 사이의 사이의 균형이 깨질 때 발생한다. 공격인자는 위산, 펩신(pepsin)과 gastrin이 있으며, 방어인자로는 점액층(mucus barrier), H^+ 역확산의 방지, 점막세포의 재생력, 점막조직의 세포배열, 점막조직내의 미세순환, 산분비의 억제기능이 있다^{19,22)}.

위궤양의 치료와 재발방지의 치료원칙은 위산이나 펩신(pepsin) 등 공격인자를 억제시키거나 방어인자를 증강시키므로써 이루어질 수 있는데, 潰瘍治療에 效果가 있는 것으로 인정되고 있는

藥物을 분류하면 첫째는 分泌된 酸을 中和시키는 制酸劑로서 aluminium-magnesium 복합제가 많이 사용되고 있으며, 둘째는 胃酸分泌 억제제로서 胃壁細胞의 酸分泌에 관여하는 수용체를 封鎖하는 수용체 억제제와 proton-pump 억제제가 있는데, H₂ 길항제로는 cimetidine, ranitidin 등이 대표적이다. 세째는 潰瘍의 부위를 덮어버리는 피복제가 있고, 넷째는 胃粘膜炎의 방어기능을 증강시키는 防禦因子 촉진제가 있다²⁰⁾. 그런데 최근에는 胃酸分泌를 억제함과 동시에 胃粘膜炎細胞 保護效果가 있는 prostaglandin 유도체가 널리 응용되고 있으며^{21,23,24)}, 한의학적 치료는 化痰, 溫胃, 養血, 補氣健脾, 行濕의 효능이 있는 처방을 활용하고 있다^{4,5,7,8,9,10,12)}.

香砂六君子湯은 『萬病回春』¹³⁾에 처음으로 수록되어 脾虛의 不思飲食과 食後倒飽의 치료를 목표로 설정된 이후, 『東醫寶鑑』²⁾과 『方藥合編』³⁾에 인용되어 임상에 활용되고 있으며 『景岳全書』¹⁷⁾에서는 處方의 내용에 차이가 있으나 脾胃虛寒의 食少作嘔·中氣虛滯·惡心·脹滿을 목표로 하는 등 모두 脾胃의 虛證에 활용되어 補氣健脾하고 理氣化痰의 효능을 발휘한다.

본 실험에 사용된 加味香砂君子湯은 景岳全書에 기재된 香砂六君子湯의 처방구성을 토대로 消食健脾의 작용이 있는 山楂, 神曲, 麥芽를 加味하고, 制酸止痛의 작용으로 胃痛, 吞酸에 응요하는 牡蠣, 收斂과 固澁의 효능으로 生肌하고 瘡瘍의 수렴작용이 있는 龍骨 및 順氣解鬱의 효능이 있는 香附子를 加味하여 補氣健脾과 理氣化痰외에 除酸, 收斂, 止痛의 작용을 보강함으로써 위염이나 소화성궤양의 치료에 일정한 치료효과가 있을 것으로 기대된다.

또 脾胃虛弱은 소화계통 질병의 근본 원인으로 궤양병의 발생과 발전과정에 일관되어 있고, 지질과산화의 증가와 抗酸化機能의 감소가 脾陽虛證의 중요한 병리기초가 된다는 연구¹⁶⁾에 기초하면 최근 세포의 손상과 죽음을 초래하여 炎症과

潰瘍형성의 유발인자로서 중요성이 인정되고 있는 활성산소(oxygen free radicals)의 酸化的 손상과 관련한 위궤양 치료의 한의학적 研究는 의의가 있을 것으로 보인다.

활성산소는 막손상의 주요한 기작의 하나로 세포막 지질의 과산화에 참여하여 다양한 급·만성 병리에 관련되어 있다. 다시말하면 과산화지질은 단백질 변성, 세포의 파괴와 조직의 손상을 초래할 뿐만 아니라 세포속에 찌꺼기로 남아 신진대사를 떨어뜨리며 혈관에 쌓이면 고혈압, 동맥경화를 일으키며 심지어는 유전인자를 공격해 암을 유발하는 원인이 되는 요인으로 알려져 있다.

한편 Takeuchi, Ukei 등^{36,38)}은 비스테로이드성 항염증 약물인 indomethacin이 위장의 과운동을 초래하여 위점막손상을 유발하는데, 이에 활성산소와 지질과산화가 관여함을 보고 하였다. 그러나 인체에는 이러한 활성산소에 대하여 superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase(GSH-Px) 등의 효소적 방어체계를 가지고 있는데, 활성산소의 독성반응의 중개를 포착하여 유기체를 보호하는 방어인자로서 중요성이 인정되고 있다.

따라서 외부자극에 의한 궤양발생에 있어 활성산소 생성의 억제와 활성산소에 대한 방어기전을 증대시키는 약물이나 음식물 및 韓藥材로부터의 천연 항산화제 개발은 궤양치료에 중요한 의의가 있을 것으로 생각된다.

이러한 배경에 근거하여 본 연구에서는 임상에서 위염 및 위궤양의 예방과 치료에 응용되는 韓藥劑의 항산화작용을 검증하므로써 기존 합성약품에 의한 궤양질환의 치료에 대한 부작용을 줄이고 한방 치료기술의 기반지식을 위한 한의학적 접근을 모색하고, 그 결과를 임상응용의 기초자료로 삼고자 하였다.

이에 저자는 加味香砂六君子湯이 indomethacin-유도 위손상에 미치는 영향을 과산화지질의 함량, SOD와 catalase의 활성, GSH의 함량 및 胃

의 組織學的인 변화를 중심으로 관찰하였다.

지질과산화의 측정은 radical에 의한 손상정도를 밝히기 위하여 보편적으로 사용되고 있는 과산화지질의 함량변화는 indomethacin만을 투여한 대조군에서 정상군에 비하여 유의성 있는 증가를 나타내었으나, 加味香砂六君子湯을 1, 2, 3일 전 처리한 실험군 모두에서 유의성 있는 감소를 보였으며 3일간 加味香砂六君子湯을 전 처리한 실험군에서는 정상군에 근접한 회복을 나타내었다.

대조군에서의 지질과산화 함량의 증가는 indomethacin에 의한 위장손상에 활성산소(free radicals)가 관여한다는 보고³⁶⁾로 볼 때 이들 radical에 의한 지질과산화의 결과로 보인다. 實驗群에서 지질과산화 함량의 감소는 加味香砂六君子湯의 補氣健脾와 理氣化痰의 효능을 통한 脾胃기능의 생리적 활성으로 지질과산화반응이 억제된 것으로 보인다.

SOD活性的 변화는 對照群에서 正常群에 비해 有意性있게 減少하였고, 實驗群 1, 2에서는 증가하는 경향을 보였고 실험군 3에서는 대조군에 비해 有意性 있는 증가를 보였다.

catalase活性的 변화는 對照群이 正常群에 비해 有意한 차이를 보이지 않았으나, 實驗群에서는 모두 對照群에 비해 有意性있게 增加를 나타내었다. 그러나 그 활성의 증가는 加味香砂六君子湯의 전처리 기간에 반비례 하였다.

GSH 含量的 변화는 對照群은 正常群에 비해 有意性있게 減少하였고, 實驗群에서는 對照群에 비해 有意性 있게 增加하였다.

이상 加味香砂六君子湯의 전처리에 의한 胃組織중 SOD와 catalase活性 및 GSH 含量的 증가와 지질과산화 함량의 감소를 통하여 indomethacin-궤양에 대한 加味香砂六君子湯의 항산화작용을 확인할 수 있었다.

한편 胃組織 所見으로 對照群에서는 hemorrhagic infarct 부위의 과다한 出血을 확인할 수 있었고, 胃粘膜에서 壞死된 점막원주상피의 집락과 위

목(gastric pit)의 소실이 나타났으며, 또한 일부 부위에서는 損傷된 粘膜部位가 消失되는 hemorrhagic erosion을 보여 indomethacin이 위점막 손상을 유발한다는 보고^{26,28)}와 일치하는 것으로 이는 대조군에 있어서 과산화지질함량의 증가와 연계하여 볼 때 지질의 과산화가 세포의 파괴, 조직의 손상을 초래한 결과로 생각된다. 곧 염증의 유발인자로서 활성산소(oxy radicals)와 지질의 과산화에 상응하는 형태학적 변화를 관찰 할 수 있었다. 반면 加味香砂六君子湯을 전 처리한 실험군에서는 대부분의 부위에서 정상적인 胃粘膜의 形態를 유지하였으며 hemorrhagic infarct와 壞死된 점막원주상피의 집락이 감소하였고 hemorrhagic erosion이 관찰되지 않았다.

이는 加味香砂六君子湯의 전 처치에 의한 SOD와 catalase의 活性 및 GSH 含量的 增加 등 항산화작용으로 free radical의 지질과산화반응을 억제함으로써 胃점막의 損傷을 억제한 것으로 생각된다.

이러한 효과는 加味香砂六君子湯이 健脾補氣의 효능으로 항산화물질을 활성화시키고, 理氣化痰의 효능이 지질 과산화의 억제에 효과적으로 작용하며 또 龍骨과 牡蠣의 鎮驚安神·收斂固澁의 효능이 肌肉을 生하고 瘡瘍을 수렴하는 등의 작용이 종합적으로 脾胃의 생리적 활성을 증가시켜 위점막을 손상으로부터 보호한 결과로 사료된다. 또 脾胃의 생리적 활성이 궤양의 발생기전에 있어서 균형이론(balance theory)³⁵⁾ 즉 위점막의 공격인자와 방어인자들 사이의 균형에 의한 保全(integrity)에 효과적으로 작용한 결과로 보인다.

以上的 결과로부터 加味香砂六君子湯은 抗酸化作用의 活性를 통하여 indomethacin-유도 위점막 손상을 억제하는 효과가 있음을 확인할 수 있었다. 그리고 indomethacin유도 위점막 손상의 pathogenesis^{32,33,36,37)}로 위장의 과운동(hypermotility)에 따른 허혈성 재환류(ischaemia reperfusion), 활성산소의 생성, 지질의 과산화 및 prostaglandin

(PGs)의 생합성 억제 등이 관련되어 있는 것으로 볼 때, 加味香砂六君子湯의 이들 병인에 미치는 영향에 대한 연구가 지속되어야 할 것으로 생각된다.

V. 결 론

加味香砂六君子湯을 전 처치한 흰쥐에 indomethacin을 투여하여 위점막 손상에 미치는 加味香砂六君子湯의 보호효과를 위조직중의 지질과산화 합량, SOD와 catalase 활성, GSH 합량 및 위의 조직학적 변화를 관찰한 바, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 위조직중의 지질과산화 합량은 실험군에서 대조군에 비하여 유의성있게 감소하였다.
2. 위조직중의 SOD와 catalase 활성은 실험군에서 대조군에 비하여 유의성있게 증가하였다.
3. 위조직중의 GSH 합량은 실험군에서 대조군에 비하여 유의성있게 증가하였다.
4. 위조직의 변화는 加味香砂六君子湯을 전 처치한 실험군에서 대조군에 비하여 hemorrhagic infarction, 괴사된 점막원주상피가 감소되었으며, hemorrhagic erosion이 나타나지 않았다.

이상의 결과로부터 加味香砂六君子湯은 유해산소를 차단하는 항산화작용의 활성화를 통하여 indomethacin 유도 위점막의 손상으로부터 위腸을 보호하는 효과가 있음을 확인할 수 있었다.

참고문헌

✓ 金完熙, 崔達永, 臟腑辨證論治, 서울, 成輔社, pp. 228-245, 1985.

2. 許 浚, 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p. 435, 1983.
3. 黃道淵, 方藥合編, 서울, 杏林出版社, pp.140-141, 1977.
4. 金勁宅, 歸脾湯이 흰쥐의 胃潰瘍에 미치는 影響, 慶熙大大學院, 1982.
5. 金商國, 清熱解鬱湯이 흰쥐의 實驗的 胃潰瘍에 미치는 影響, 東國大學校 大學院, 1987.
6. 金鍾鎬, 香砂六君子湯 엑기스산이 백서의 胃液分泌 및 腸管輸送能에 미치는 影響, 대한동의병리학회지 3 : 71-77, 1988.
7. 金弘起 外, 蒼連湯이 흰쥐의 胃潰瘍에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 5 : 87-102, 1982.
8. 文相元, 越鞠丸과 七氣湯이 백서의 實驗的 胃潰瘍에 미치는 影響, 東國大學校 大學院, 1987.
9. 朴東源, 丹參補血湯 및 保和丸이 胃潰瘍에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1984.
10. 尹泰汝, 化痰, 溫胃 및 養血療法이 實驗的 胃潰瘍에 미치는 影響, 慶熙韓醫大 논문집, 6 : 47-63, 1983.
11. 李樂春, 柴胡加龍骨牡蠣湯 엑기스가 쥐의 實驗的 胃潰瘍에 미치는 影響, 圓光 大學校 大學院, 1984.
12. 張憲烈, 胃腸管 粘膜層의 回復에 香砂六君子湯과 烏貝散이 미치는 影響, 東國大學校 大學院, 1990.
13. 龔廷賢, 萬病回春, 北京, 人民衛生出版社, p. 106, 1995.
14. 上海中醫學院, 中醫內科學, 香港, 商務印書館, pp. 289-290, 1981.
15. 盛增秀, 王琦, 臟象概說, 上海, 上海科學技術出版社, pp. 115-123, 141-147 1984.
16. 劉艶明, 李德新, 王曉明, 易杰, 脾陽虛證大白鼠模型脂質過氧化速率和抗氧化能力的實驗研究, 遼寧中醫雜誌, 21(1) : 13-17, 1994.
17. 張景岳, 景岳全書(下冊), 서울, 대성문화사, p. 469, 1988.

18. 張伯與, 中醫內科學, 北京, 人民衛生出版社, pp. 261-274, 284-295, 1988.
19. 의학교육연수원, 家庭醫學, 서울, 서울대학교 출판부, p. 206, 1988.
20. 송인성, 소화성궤양의 內科的 治療와 合併症에 대한 對策, 大韓消火器病學會誌 20(1) : 14-19, 1988.
21. 오광제, 한광협, 김동립, 이상인, 박인서, 최홍재, 십이지장궤양치료에 있어서 Misoprostol <Cytotec(R)>의 효과, 大韓消火器病學會誌, 21(2) : 321-325, 1989.
22. 이종철, 수종의 防禦因子 항진제가 소화성潰瘍의 治療에 미치는 影響, 大韓內科學會誌, 24(2) : 139, 1981.
23. 장세경, 胃潰瘍에 대한 Ou-1308의 治療 效果, 大韓消火器病學會誌, 2(1) : 42-47, 1990.
24. 한석원, 이영석, 정인식, 정규원, 선희식, 위궤양에 대한 Misoprostol(Cytotec[®])과 Cimetidine의 효과, 대한소화기병학회지, 19(1) : 62-67, 1987.
25. Aebi, H., In Methods of Enzymatic Analysis (Bergmeyer, H. U. eds.) pp. 674-678, New York, Academic Press, 1974.
26. Djahanguiri, B., The production of acute gastric ulceration by indomethacin in the rat, Scand J. Gastroenterol., 4 : 265-267, 1969.
27. Ellman, G. L., Tissue sulfhydryl group, Arch. Biochem. Biophys., 82 : 70-77, 1959.
28. Lanza, F. L., Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin, and other nonsteroidal antiinflammatory agents, Am. J. Med., 13 : 19-24, 1984.
29. Lowry, O. H., Rosehrough, N. J., Farr, A. L., Randall, R. J., Protein measurement with folin phenol reagent, J. Biol. Chem., 193 : 265-275, 1951.
30. McCord, J. M., Fridovich, I., Superoxide dismutase, An enzymatic function for erythrocyte hemocuperin, J. Biol. Chem., 244 : 6049-6055, 1967.
31. Ohkwa, H., Ohishi, N., Yaki, K., Assay for lipid peroxide in animal tissue by thiobarbituric acid reaction, Anal Biochem., 95 : 351-358, 1979.
32. Okada, M., Niida, H., Takeuchi, K., Okabe, S., Role of prostaglandin deficiency in pathogenetic mechanism of gastric lesions induced by indomethacin in rats, Digestive Diseases and Sciences, 34(5) : 694-702, 1988.
33. Parks, D. A., Oxygen radicals : mediators of gastrointestinal pathophysiology, Gut, 30 : 293-298, 1989.
34. Sharma, S. C., Mukhtar, H., Sharma, S. K., Krishna-Murt, C. R., Lipid peroxide formation in experimental inflammation, Biochem. Pharmacol., 21 : 1210-3346, 1982.
35. Shay, H., Komarov, S. A., Fels, S. S., Meranze, D., Gruenstein, M., Siple, H., A Simple Method for the uniform production of gastric ulceration in the rat, Gastroenterology, 5 : 43-60, 1945.
36. Takeuchi, K., Ueshima, K., Hironaka, Y., Fujioka, Y., Matsumoto, J., Okabe, S., Oxygen free radicals and lipid peroxidation in the pathogenesis of gastric mucosal lesions induced by indomethacin in rats, Digestion, 49 : 175-184, 1991.
37. Ueshima, K., Takeuchi, K., Okabe S., Effects of sulfhydryl-related compounds on indomethacin-induced gastric lesions in rats : Role of endogenous sulfhydryls in the

- pathogenesis, Japan J. Pharmacol., 58 : 157-165, 1992.
38. Ukei, S., Takeuchi, K., Okabe, S., Gastric motility is an important factor in the pathogenesis of indomethacin-induced gastric mucosal lesions in rats, Digestive Diseases and Sciences, 33(2) : 209-216, 1988.